

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

13.08.1999

PCT/GR99/00030



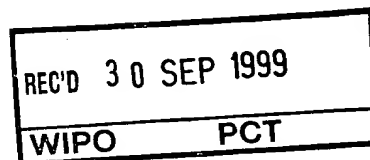
ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑΣ (ΟΒΙ)

09/762602

ΕΤΑΥ

GR99/30

24/2

ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΟ

Βεβαιώνουμε ότι τα έγγραφα που συνοδεύουν το πιστοποιητικό αυτό είναι ακριβή και πιστά αντίγραφα της αίτησης για Δίπλωμα Ευρεσιτεχνίας με αριθμό 980100315 που κατατέθηκε στον Οργανισμό Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας στις 14/08/1998 από τους κ.κ. ΚΑΡΟΥΖΑΚΗ ΠΕΤΡΟ, που κατοικεί στην οδό Σόλωνος 142, 106 77 Αθήνα, και ΚΑΝΑΚΑΡΗ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗ, που κατοικεί στην οδό Κωλέττη 33, 106 77 Αθήνα.

Μαρούσι, 16/09/1999

Για τον Ο.Β.Ι.

Γενικός Διευθυντής



Κωνσταντίνος Κόγιας

**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



ΑΙΤΗΣΗ ΓΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΥΡΕΣΙΤΕΧΝΙΑΣ (ΔΕ)

Ή

ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ (ΔΤ)

Ή

ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΥΠΟΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑΣ (ΠΥΧ)

Αριθμός: Α64Κ 34/557

12.3.99/1.9.99

συμπληρώνεται
από τον ΟΒΙ

Αριθμός αίτησης:	980100315
Ημερομηνία παραλαβής:	14.08.1998
Ημερομηνία κατάθεσης:	14.08.1998

01

Με την αίτηση αυτή ζητείται:

X	ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΥΡΕΣΙΤΕΧΝΙΑΣ (Δ.Ε.)
	ΔΙΠΛΩΜΑ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ (Δ.Τ.) ΤΟΥ Δ.Ε. με αριθμό:
	ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΥΠΟΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑΣ (Π.Υ.Χ.)

02

Η αίτηση αυτή είναι τμηματική της αίτησης με αριθμό:

03

ΤΙΤΛΟΣ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ:

"ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΜΙΣΟΠΡΟΣΤΟΛΗΣ Ή/ΚΑΙ ΤΗΣ ΜΙΣΟΠΡΟΣΤΟΛΗΣ ΟΞΥ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ".

04

ΚΑΤΑΘΕΤΗΣ

όνομα ή επωνυμία: ΚΑΡΟΥΖΑΚΗΣ ΠΕΤΡΟΣ του ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ

διεύθυνση ή έδρα: ΣΟΛΩΝΟΣ 142, ΑΘΗΝΑ 106 77

εθνικότητα: ΕΛΛΗΝΙΚΗ

τηλέφωνο: 3812537, 094- 261832

τέλεξ:

τέλεφαξ:

05

1

ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΚΑΤΑΘΕΤΕΣ ΣΕ ΠΡΟΣΘΕΤΟ ΦΥΛΛΟ ΧΑΡΤΙΟΥ

06

αριθμός

ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑΣ
ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑΣ

ΕΝΤΥΠΟ ΓΙΑ ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΚΑΤΑΘΕΤΕΣ

ΑΙΤΗΣΗΣ
ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΥΡΕΣΙΤΕΧΝΙΑΣ (ΔΕ)
Ή
ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ (ΔΤ)
Ή
ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΥΠΟΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑΣ (ΠΥΧ)

συμπληρώνεται
από τον ΟΒΙ

Αριθμός αίτησης:	980100315	19
Ημερομηνία παραλαβής:	14.08.1998	
Ημερομηνία κατάθεσης:	14.08.1998	

ΚΑΤΑΘΕΤΗΣ			20
όνομα ή επωνυμία: ΚΑΝΑΚΑΡΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ του ΓΕΩΡΓΙΟΥ			
διεύθυνση ή έδρα: ΚΩΛΕΤΤΗ 33, ΑΘΗΝΑ 106 77			
εθνικότητα:	ΕΛΛΗΝΙΚΗ		
τηλέφωνο:	3806362	τέλεξ:	τέλεφαξ: 3806362

ΚΑΤΑΘΕΤΗΣ			21
όνομα ή επωνυμία:			
διεύθυνση ή έδρα:			
εθνικότητα:			
τηλέφωνο:	τέλεξ:	τέλεφαξ:	
ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΚΑΤΑΘΕΤΕΣ ΣΕ ΠΡΟΣΘΕΤΟ ΦΥΛΛΟ ΧΑΡΤΙΟΥ.			22

αριθμός

ΕΦΕΥΡΕΤΗΣ

07

X

Ο(ι) καταθέτης(ες) είναι ο(οι) μοναδικός(οι) εφευρέτης(ες).

Έντυπο ορισμού του(των) εφευρέτη(ών) επισυνάπτεται.

ΑΞΙΩΣΕΙΣ

08

Αριθμός αξιώσεων:

5

ΔΗΛΩΣΗ ΠΡΟΤΕΡΑΙΟΤΗΤΑΣ

(αριθμός - ημερομηνία - χώρα προέλευσης)

09

ΠΛΗΡΕΞΟΥΣΙΟΣ

10

όνομα:

διεύθυνση:

τηλέφωνο:

τέλεξ:

τέλεφαξ:

ΑΝΤΙΚΛΗΤΟΣ

11

όνομα:

διεύθυνση:

τηλέφωνο:

τέλεξ:

τέλεφαξ:

ΔΙΕΘΝΗΣ ΕΚΘΕΣΗ

12

Η εφεύρεση παρουσιάστηκε σε επίσημα αναγνωρισμένη έκθεση, σύμφωνα με το ν. 5562/1932, ΦΕΚ 221Α/32.

Σχετική βεβαίωση επισυνάπτεται.

ΥΠΟΓΡΑΦΗ(ΕΣ) ΤΟΥ(ΤΩΝ) ΚΑΤΑΘΕΤΗ(ΩΝ) ή ΤΟΥ(ΤΩΝ) ΠΛΗΡΕΞΟΥΣΙΟΥ(ΩΝ).

13

Τόπος: ΑΘΗΝΑ

Ημερομηνία: 14.08.98

Π.ΚΑΝΑΚΑΡΗΣ

Π.ΚΑΡΟΥΖΑΚΗΣ

ΠΑΡΑΚΑΛΟΥΜΕ Η ΑΙΤΗΣΗ ΝΑ ΕΙΝΑΙ ΔΑΚΤΥΛΟΓΡΑΦΗΜΕΝΗ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΤΟ ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΩ ΑΠΟ ΤΗΝ ΥΠΟΓΡΑΦΗ.
ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΝΟΜΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΟΥ ΝΑ ΔΑΚΤΥΛΟΓΡΑΦΗΘΕΙ ΚΑΙ Η ΙΔΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΥΠΟΓΡΑΦΟΝΤΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΤΑΙΡΕΙΑ.



ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΜΙΣΟΠΡΟΣΤΟΛΗΣ Ή/ΚΑΙ ΤΗΣ ΜΙΣΟΠΡΟΣΤΟΛΗΣ ΟΞΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ".

Η εφεύρεση αφορά στη χρησιμοποίηση μιας ήδη γνωστής φαρμακευτικής ουσίας, της μισοπροστόλης (misoprostol) καθώς και του πρώτου μεταβολίτη της, της μισοπροστόλης οξέος (misoprostol acid), για την παρασκευή φαρμάκου εξωτερικής χρήσης που προορίζεται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας στις γυναίκες.

- (5) Το πρόβλημα της γυναικείας σεξουαλικής δυσλειτουργίας αν και έχει τεθεί προ πολλών δεκαετιών στη σύγχρονη ιατρική, δεν έχει ακόμα αντιμετωπισθεί αποτελεσματικά. Η έκταση του προβλήματος δεν είναι ακριβώς γνωστή (Scrip Reports, March 1998), σύμφωνα όμως με μια παλαιότερη έρευνα (Frank κ.ά., 1978) το ποσοστό των γυναικών που αντιμετωπίζουν κάποιες μορφές σεξουαλική δυσλειτουργία ανέρχεται σε 63 %. Σήμερα η σεξουαλική δυσλειτουργία στις γυναίκες αντιμετωπίζεται είτε με χειρουργική αποκατάσταση, στις σπάνιες περιπτώσεις που η δυσλειτουργία αυτή οφείλεται σε ανατομικές ανωμαλίες, είτε με ψυχοθεραπεία, η οποία αποδίδει ως ένα βαθμό στις περιπτώσεις που τα αίτια δεν είναι λειτουργικά, είτε τέλος με την κατάλληλη θεραπεία υποκατάστασης, στις περιπτώσεις που η σεξουαλική ανεπάρκεια οφείλεται σε ορμονικές διαταραχές. Οι μέθοδοι αυτοί αντιμετωπίζονται σήμερα με σκεπτικισμό, είτε γιατί απευθύνονται σε ένα πολύ μικρό ποσοστό γυναικών (π.χ. γυναίκες με ανατομικές ανωμαλίες), είτε γιατί χαρακτηρίζονται από χαμηλή αποτελεσματικότητα, σε συνδυασμό πολλές φορές με μία δυσμενή τιμή στη σχέση: όφελος/κίνδυνος (benefit/risk). Το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών σήμερα έχει στραφεί στη χρήση αγγειοδραστικών ουσιών, κατ' αναλογία με τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ανδρικής ανικανότητας. Οι μέθοδοι όμως αυτοί αν και χρησιμοποιούνται με αρκετή επιτυχία στους άνδρες (π.χ. ενδοφλέγιες ενέσεις) προσκρούουν είτε στην ανατομία του γυναικείου γεννητικού συστήματος (αδυναμία αυτοένεσης στα σπραγγώδη σώματα της κλειτορίδας) είτε στην αναποτελεσματικότητα των μεθόδων που προορίζονται για εξωτερική εφαρμογή. Η παρούσα μέθοδος σκοπεύει στην άρση των μειονεκτημάτων των παραπάνω μεθόδων με τη χρησιμοποίηση μιας απλής ως μισοπροστόλης, στην κλειτορίδα ή/και στο βλεννογόνο του κόλπου, με στόχο τη θεραπεία της γυναικείας σεξουαλικής δυσλειτουργίας-αγγειακής, ορμονικής, ψυχολογικής ή άλλης αιτιολογίας.
- (10) Misoprostol είναι η κοινόχρηστη ονομασία μιας συνθετικής προσταγλανδίνης η οποία ανήκει στη σειρά E₁ (PGE₁ analogs), (Σύνθεση: P.W.Collins, R.Pappo, Βελγική πατέντα 827.127, Αμερικανική πατέντα 3.965.145. Πηγή: The Merck Index, εκδ. Merck & Co Inc, 11η έκδοση, 1989, σελ. 6128).
- (15) Η χημική της ονομασία είναι: (11α,13E)-(±)- 11,16-Dihydroxy-16-methyl-9-oxoprost-13-en-1-oic acid methyl ester ή (±)-methyl-(1R,2R,3R)-3-hydroxy-2-[(E)-(4R)-4-hydroxy-4-methyl-1-octenyl]-5-oxocyclopentaneheptanoate ή (±)-15-deoxy-(16R)-16-hydroxy-16-methyl-PGE₁ methyl ester. Αποτελείται από 4 στερεοϊσομερή σε ίσες περίπου αναλογίες [(+)-&(-) εναντιομερή της 16R-και 16S-μορφής] (The Merck Index, 11η έκδοση, 1989, σελ. 6128). Ο εμπειρικός της τύπος είναι C₂₂H₃₈O₅. Ο συντακτικός της τύπος φαίνεται στο Παράρτημα I, σχήμα 1.
- (20) Συγκρινόμενη με άλλες προσταγλανδίνες της ομάδας E₁ και κυρίως την αλπροσταδίλη, η μισοπροστόλη φέρει μία μεθυλομάδα (-CH₃) επί του ατόμου του άνθρακα που βρίσκεται στη θέση -16.
- (25) Σύμφωνα με μία μέθοδο η οποία συσχετίζει τη βιολογική δράση διαφόρων φαρμακομορίων με τη χημική τους δομή φαίνεται ότι στην παρουσία της ομάδας αυτής οφείλεται η μεγάλη διείσδυση της μισοπροστόλης στους υποκείμενους ιστούς και η πρόκληση τοπικής αγγειοδιαστολής με αποτέλεσμα την αντιμετώπιση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας.
- (30) Η μισοπροστόλη χρησιμοποιείται σήμερα από το στόμα ως αντιελκωτικό φάρμακο (Physicians Desc Reference, PDR, εκδ. Medical Economics Data, Production Company at Montreale 48η έκδοση, 1994, σελ. 2197-2199).
- (35) Χορηγείται ειδικότερα για την πρόληψη του γαστρικού έλκους σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Κυκλοφορεί στις χώρες της Ευρώπης και τις Η.Π.Α. από την εταιρία Scarle με την εμπορική ονομασία Cytotec®. Σε καμία από τις
- (40) (50)

χώρες που κυκλοφορεί δεν αναφέρεται στις ενδείξεις του φαρμάκου η θεραπεία της σεξουαλικής δυσλειτουργίας, ούτε υπάρχουν άλλες σχετικές αναφορές γι' αυτό στη διεθνή βιβλιογραφία.

- (5) Αντιθέτως· μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών στην από του στόματος θεραπεία με μισοπροστόλη αναφέρεται η μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας (Physicians Desc Reference, PDR, εκδ. Medical Economics Data, Production Company at Montreale, 48η έκδοση, 1994, σελ. 2197-2199).
- (10) Η μισοπροστόλη -συγκρινόμενη και με άλλα αγγειοδιασταλτικά φάρμακα (π.χ. νιτρογλυκερίνη, προσταγλανδίνη E₁ κ.ά.)- προκαλεί ισχυρή τοπική αγγειοδιαστολή και κατά συνέπεια αύξηση της αιματικής ροής όταν εφαρμόζεται εξωτερικά στην κλειτορίδα ή/ και στον βλεννογόνο του κόλπου. Λόγω της τοπικής αγγειοδιαστολής προκαλείται διόγκωση της κλειτορίδας, έντονη αιμάτωση του κόλπου και εκδήλωση ερωτικής επιθυμίας. Ταυτόχρονα· σε γυναίκες με ανοργασμία διαφόρου αιτιολογίας, προάγει κατόπιν αναντιστοιχίας ή σεξουαλικής επαφής, την επέλευση του οργασμού.
- (15) Εξίσου ισχυρή τοπική αγγειοδιασταλτική δράση μετά από εξωτερική εφαρμογή ασκεί και το προϊόν υδρολύσεως της μισοπροστόλης (μισοπροστόλη οξύ), το οποίο άλλωστε αποτελεί και τον πρώτο μεταβολίτη της μισοπροστόλης μετά την εισαγωγή της στον οργανισμό (βλ. Παράρτημα II, σχήμα 2).
- (20) Τέλος· λόγω της έντονης τοπικής αγγειοδιασταλτικής δράσης της μισοπροστόλης και του αντίστοιχου ελεύθερου οξέος, τα δύο φαρμακομόρια ενισχύουν την απορρόφηση και άλλων αγγειοδραστικών ουσιών (π.χ. αλπροσταδίνη) με αποτέλεσμα την εκδήλωση συνεργικής δράσης.
- (25) Η μεγάλη διαλυτότητα της μισοπροστόλης στο νερό και η συμβατότητα με ένα μεγάλο αριθμό εκδόχων παρέχει τη δυνατότητα παρασκευής μιας ποικιλίας απλών φαρμακοτεχνικών μορφών για εξωτερική χρήση, που είναι ταυτόχρονα ιδιαίτερα ανεκτές από το δέρμα και τους βλεννογόνους.

- (30) Από την περιγραφή που προηγήθηκε φαίνεται ότι τα σοβαρότερα πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι η δυνατότητα εξωτερικής εφαρμογής του φαρμάκου σε συνδυασμό με την έλλειψη ανεπιθύμητων ενεργειών στις συνιστώμενες δόσεις (ή/ και τις προτεινόμενες φαρμακοτεχνικές μορφές), το σχετικά χαμηλό κόστος και κυρίως η αποτελεσματικότητα συγκριτικά με ανάλογες μεθόδους.

- (35) Από τις πιθανές μεθόδους εφαρμογής, πλεονεκτικότερη θεωρείται μια σύνθεση υπό τη μορφή γέλης (gel) σχετικά χαμηλού ιξώδους, η οποία περιέχει 0.3- 0.9 % w/v misoprostol με τη μορφή του μεθυλεστερά και/ή του ελεύθερου οξέος, κάποιο συμπλοκοποιητικό μέσο, όπως 1,6 % w/v α-Cyclodextrine και ουσίες κατάλληλες για το σχηματισμό γέλης, π.χ. Hydroxypropyl Methylcellulose "3000" 2 % w/v, Propylene Glycol 10 % v/v & νερό μέχρι 100 ml. Η γέλη περιέχει 3- 9 mg δραστικής ουσίας ανά κυβικό εκατοστό.
- (40) Τρόπος εφαρμογής: 0,1 ml (ή και περισσότερο, ανάλογα με την ανταπόκριση) επαλείφονται ή εντρίβονται ελαφρά στην κλειτορίδα ή/ και στον βλεννογόνο του κόλπου.

- (45) Ακολουθούν 9 παραδείγματα σχετικά με τις φαρμακοτεχνικές μορφές και τους τρόπους εφαρμογής της μισοπροστόλης:
- 1) 0.10 ml γέλης, σχετικά χαμηλού ιξώδους, περιεκτικότητας 0.3- 0.9 % w/v σε μισοπροστόλη, για επάλειψη της κλειτορίδας ή/ και του κόλπου.

Συνθέσεις:

- | | | |
|------|--|------------|
| | 1-1. Misoprostol | 0.3- 0.9 g |
| | Hydroxypropyl Methylcellulose "3000" | 2 g |
| (50) | Water purified ad | 100 ml |
| | 1-2. Misoprostol | 0.3- 0.9 g |
| | Sodium Carboxymethylcellulose | 2g |
| | Propylene Glycol | 25 ml |
| | Water purified ad | 100 ml |
| (55) | 2) 0.10 ml γέλης, σχετικά υψηλού ιξώδους, περιεκτικότητας 0.3- 0.9 % w/v σε μισοπροστόλη για ενδοκολπική εφαρμογή. | |
| | Συνθέσεις: | |
| | 2-1. Misoprostol | 0.3- 0.9 g |
| | Hydroxypropyl Methylcellulose "3000" | 4 g |
| (60) | Water purified ad | 100 ml |

- 2-2. Misoprostol 0.3- 0.9 g
Sodium Carboxymethylcellulose 4 g
Propylene Glycol 25 ml
Water purified ad 100 ml
- (5) 3) 0.10 ml υδατικού διαλύματος μισοπροστόλης περιεκτικότητας 0.3- 0.9 % w/v για επάλειψη της κλειτορίδας ή/ και του κόλπου. Το διάλυμα μπορεί επίσης να περιέχει προπυλενογλυκόλη ή γλυκερίνη σε κατάλληλη αναλογία (π.χ. 10%) για την αύξηση του ιξώδους του διαλύματος.
4) 0.10 ml αλοιφής ή γαλακτώματος του τύπου ο/ω (λάδι σε νερό), περιεκτικότητας 0.3- 0.9 % w/w σε μισοπροστόλη για επάλειψη της κλειτορίδας ή/ και του κόλπου στα οποία η μισοπροστόλη βρίσκεται κατανεμημένη εντός της συνεχούς (υδατικής) φάσης.
- (10) Σύνθεση:
4-1. Misoprostol 0.3- 0.9 g
Vanishing Cream ad 100 ml
(Αν και για τις ανάγκες αυτού του παραδείγματος ως Vanishing Cream χρησιμοποιήθηκε η Berpanthene® Cream της Roche, υπάρχουν αρκετές αλοιφές ο/ω που κυκλοφορούν στο εμπόριο ή περιγράφονται στις Εθνικές Φαρμακοποιίες και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον ίδιο σκοπό).
- (15) 5) Κολπικά υπόθετα κατάλληλων διαστάσεων περιεκτικότητας 300- 900 μg σε μισοπροστόλη για ενδοκολπική εφαρμογή.
(20) Σύνθεση:
5-1. Misoprostol 0.3- 0.9 g
Glycerol 70 g
Gelatin 20 g
Water purified ad 100 ml
- (25) 6) 0.10 ml γέλης (ή και περισσότερο, ανάλογα με την ανταπόκριση) σύμφωνα με τα παραδείγματα (1-1) & (2-1) η οποία περιέχει επιπλέον στη σύνθεσή 1.6 % w/v α- κυκλοδεξτρίνη.
7) 0.10 ml γέλης (ή και περισσότερο, ανάλογα με την ανταπόκριση) σύμφωνα με το παράδειγμα (6) η οποία περιέχει επιπλέον στη σύνθεσή της 10 ml αιθυλικής αλκοόλης 96° και 0.5 mg/ml αλπροσταδίνη.
- (30) Παρατηρήσεις: 1) Η ενσωμάτωση της μισοπροστόλης στις βάσεις που προαναφέρθηκαν έγινε στη θερμοκρασία του περιβάλλοντος (20°-25° C και πάντως σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους 40° C.
2) Δεν παρατηρήθηκαν αξιόλογες μεταβολές στη δραστηριότητα της μισοπροστόλης συναρτήσει του pH, παρατηρήθηκε όμως σημαντική μείωση ή και εξουδετέρωση της δράσης της μισοπροστόλης παρουσία Polysorbate "80".
3) Ο χρόνος εκδήλωσης του αποτελέσματος κυμαίνεται από 20-40 πρώτα λεπτά. Τόσο ο χρόνος εκδήλωσης όσο και η ένταση του αποτελέσματος φαίνεται ότι μπορούν να επηρεαστούν θετικά από ορισμένους διυγραντικούς παράγοντες (Propylene Glycol, Glycerol) καθώς και από διάφορες ουσίες που ενισχύουν μέσω διαφόρων μηχανισμών τη διαδερμική απορρόφηση (π.χ. Urea, Acid Citric).
- (40) 4) Υψηλές εφάπαξ δόσεις μισοπροστόλης (>1000 μg στην κλειτορίδα ή/ και στον κόλπο) προκαλούν ορισμένες συστηματικές ανεπιθύμητες εκδηλώσεις όπως ρίγος, αίσθημα κακουχίας, έμεση και διάρροια. Η παρουσία α-Cyclodextrine μειώνει σύμφωνα με ορισμένες ενδείξεις τις ανεπιθύμητες ενέργειες και επιτρέπει την εφάπαξ εφαρμογή υψηλότερων δόσεων χωρίς αξιοσημείωτη επίδραση στο χρόνο έναρξης αλλά με θετική επίδραση στην ένταση του αποτελέσματος και στη διάρκειά του.
- (45) 5) Οι δόσεις οι οποίες αναφέρονται στα παραδείγματα είναι απλώς ενδεικτικές δεδομένου ότι η ένταση του αποτελέσματος εξαρτάται, εκτός από τη φύση και το μέγεθος της σεξουαλικής δυσλειτουργίας και από άλλους παράγοντες όπως είναι π.χ. ο βαθμός ενυδάτωσης του υποκείμενου ιστού, η φυσιολογική κατάσταση του βλεννογόνου του κόλπου, της πόσθης που περιβάλλει την κλειτορίδα κ.λπ.
Όπως προαναφέρθηκε, η μισοπροστόλη είναι ένα εξαιρετικά υδατόφιλο μόριο, σε σύγκριση με άλλες προσταγλανδίνες της σειράς E₁ (π.χ. με την αλπροσταδίνη η οποία διαλύεται στο οινόπνευμα, αλλά η διαλυτότητά της στο νερό είναι μόλις 8000 μg/100 ml στους 35° C), διεισδύει πολύ εύκολα στους υποκείμενους ιστούς και είναι δραστική σε πολύ μικρές ποσότητες. Αυτά αποτελούν σημαντικά πλεονεκτήματα:
- (55) α) γιατί δεν απαιτείται η χρησιμοποίηση οργανικών φορέων (π.χ. αιθυλικής αλκοόλης) που σπνήθως ερεθίζουν τους ιστούς και ως εκ τούτου είναι ακατάλληλοι για εφαρμογή στο δέρμα και ιδιαίτερα στους βλεννογόνους ή η χρησιμοποίηση σύνθετων φορέων διαδερμικής εφαρμογής
- (60)

και β) γιατί επιτρέπει την ενσωμάτωση της δραστηκής ουσίας σε ένα πολύ μικρό όγκο εκδόχου, που είναι κατάλληλος για εφαρμογή σε επιφάνειες περιορισμένης έκτασης, όπως είναι π.χ. η κλειτορίδα.

- (5) 6) Η μισοπροστόλη δεν έχει ενοχοποιηθεί για τερατογένεση ή καρκινογένεση αλλά λόγω του περιγραφόμενου ερεθισμού των λείων μητρικών ινών (Physicians Desc Reference, PDR, εκδ. Medical Economics Data, Production Company at Montvale, 48η έκδοση, 1994, σελ. 2197-2199) η μισοπροστόλη δεν πρέπει να έρχεται σε επαφή με το γεννητικό σύστημα εγκύων γυναικών.

Αξιώσεις

- (5) 1) Η χρήση της μισοπροστόλης (misoprostol) ή/και του πρώτου μεταβολίτη της, ο οποίος ονομάζεται μισοπροστόλη οξύ (misoprostol acid), για την παρασκευή φαρμάκου που εφαρμόζεται τοπικά στην κλειτορίδα ή/και στον κόλπο και προορίζεται για τη θεραπεία της γυναικείας σεξουαλικής δυσλειτουργίας αγγειακής ή άλλης αιτιολογίας.
- 2) Η χρήση της μισοπροστόλης και/ή του μεταβολίτη της (μισοπροστόλη οξύ) σύμφωνα με την αξίωση (1) είτε ως ρακεμικών μιγμάτων είτε με τη μορφή κάποιου από τα στερεοϊσομερή από τα οποία συνίστανται: [(±) - R- form & (±) - S - form].
- (10) 3) Η χρήση της μισοπροστόλης και της μισοπροστόλης οξύ σύμφωνα με τις αξιώσεις (1) και (2) με τη μορφή διαφόρων γαληνικών σκευασμάτων (διαλύματα, αλοιφές, ενδοκολπικά υπόθετα, συστήματα ελεγχόμενης διαδερμικής απορρόφησης), τα οποία σύμφωνα με τις γενικές αρχές της φαρμακοτεχνίας διευκολύνουν την εφαρμογή, την απορρόφηση και την ακριβή χορήγηση της κατάλληλης δόσης για την επίτευξη του επιδιωκόμενου θεραπευτικού στόχου όπως περιγράφεται στην αξίωση (1).
- (15) 4) Η χρήση της μισοπροστόλης και της μισοπροστόλης οξύ σύμφωνα με τις αξιώσεις (1) , (2) & (3) σε συνδυασμό με άλλα αγγειοδιασταλτικά φάρμακα, όπως π.χ. είναι η αλπροσταδίνη, η φαιντολαμίνη, η παπαβερίνη κ.ά., για την εκδήλωση συνεργικής δράσης, καθώς και “επιταχυντές διαβατότητας” που χρησιμοποιούνται συνήθως στη φαρμακευτική τεχνολογία
- (20) με στόχο την αύξηση της απορρόφησης των φαρμάκων μέσω του δέρματος ή των βλεννογόνων.
- 5) Η χρήση της μισοπροστόλης και της μισοπροστόλης οξύ σύμφωνα με τις αξιώσεις (1), (2) & (3) σε συνδυασμό με κυκλοδεξτρίνη ή άλλες ουσίες οι οποίες σύμφωνα με τις γενικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται στη φαρμακοτεχνία εμποδίζουν ή καθυστερούν την
- (25) εκδήλωση των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων ή παρατείνουν τη φαρμακολογική τους δράση.



980100315

- 6 -

Περίληψη

- (5) “ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΜΙΣΟΠΡΟΣΤΟΛΗΣ Ή/ΚΑΙ ΤΗΣ ΜΙΣΟΠΡΟΣΤΟΛΗΣ ΟΞΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ”.

- (10) Η εφεύρεση αφορά στη χρησιμοποίηση μιας ήδη γνωστής φαρμακευτικής ουσίας, της μισοπροστόλης (misoprostol) ή/και του πρώτου μεταβολίτη της, της μισοπροστόλης οξύ (misoprostol acid), των οποίων οι συντακτικοί τύποι φαίνονται στο Παράρτημα Ι (σχ.1&2), για την παρασκευή φαρμάκου εξωτερικής χρήσης που προορίζεται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας στις γυναίκες.
- (15) Η μισοπροστόλη ή/και η μισοπροστόλη οξύ σύμφωνα με τη μέθοδο που περιγράψαμε εφαρμόζονται εξωτερικά στην κλειτορίδα ή/ και τον κόλπο, απορροφώνται και προκαλούν τοπική αγγειοδιαστολή με επακόλουθο την πρόκληση ερωτικής επιθυμίας στις γυναίκες που πάσχουν από σεξουαλική δυσλειτουργία αγγειακής ή άλλης αιτιολογίας, ενώ ταυτόχρονα προάγουν την επέλευση του οργασμού.

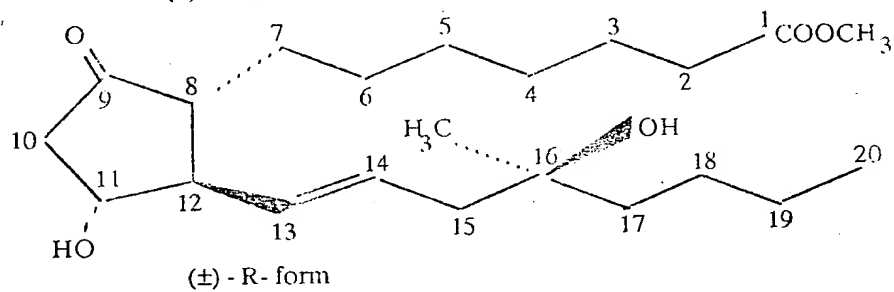
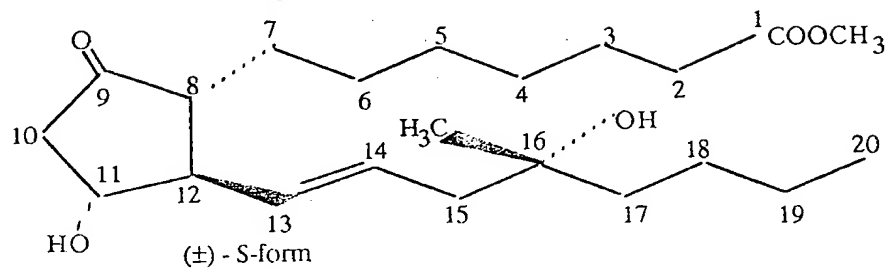


980100315

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ

Σχήμα 1. Misoprostol



Σχήμα 2. Misoprostol acid

